



TITLE:

女性仮性半陰陽症例(経口的黄体ホルモン投与に起因する?)

AUTHOR(S):

百瀬, 剛一; 島崎, 淳; 片山, 喬; 遠藤, 博志

CITATION:

百瀬, 剛一 ...[et al]. 女性仮性半陰陽症例(経口的黄体ホルモン投与に起因する?). 泌尿器科紀要 1960, 6(8): 673-681

ISSUE DATE:

1960-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/111989>

RIGHT:

女 性 仮 性 半 陰 陽 症 例

(経口的黄体ホルモン投与に起因する?)

千葉大学医学部皮膚泌尿器科教室 (主任 竹内 勝教授)

百 瀬 剛 一
島 崎 淳
片 山 喬
遠 藤 博 志

Female Pseudohermaphroditism

(Associated with Administration of Certain Oral Progestins
during Pregnancy?)

Gôichi MOMOSE, Jun SHIMAZAKI, Takashi KATAYAMA and Hiroshi ENDÔ

*From the Department of Dermat-Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director : Prof. K. Takenouchi)*

We report 3 cases of females with congenital masculinization of the external genitalia, who were born of mothers treated with certain oral progestins during pregnancy (2 are ethynyltestosterone and the other one, 17α -ethynyl-19 nortestosterone).

I 緒 言

近時産婦人科学の進歩に伴い、妊娠の生理、特に病態生理が解明されるにつれ、切迫流産、習慣性流産の治療法にも多くの安全、且つ簡易な方法が発表されている。然るに妊娠母体に対する或る種のホルモンの使用が胎児外陰部の変化、即ち女性胎児の外陰部の男性化を来す危険が Wilkins et al. により注目されてから、類似症例の報告が文献に散見し、その成因をめぐる問題が論争されて来た。我々も最近妊娠母体にホルモン剤の投与を受けた女兒に外陰部畸型を発生した症例を経験したので、その概要を報告し、併せて文献の考察を加えたい。

II 症 例

症例1. 生後3ヶ月、初診昭和35年2月5日

主訴：外陰部畸型（男児として届出）

家族歴：両親に血縁関係はない。又同族に畸型児はいない。

現病歴：母は3回妊娠したが毎回流産であつた。患児は4回目の妊娠により出生したものである。

母は妊娠2ヶ月目に自覚的には異常はなかつたが流産予防のため黄体ホルモンのデボ剤を2回使用（薬剤名、用量とも不明）妊娠3ヶ月に入り、同様の目的でEPホルモン（1錠はEthynyltestosterone 10mg, Ethynylestradiol 0.01mg含有）1日3錠服用を6ヶ月まで持続した。妊娠7ヶ月に入り、流産の危険があつたので1日7錠に増量し、10日位使用。症状が軽快するに及び5錠に減量、以後満期分娩まで服用を続けた。分娩は正常、生下後の發育は順調であつたが、男性外陰部に類似の畸型があり、戸籍上男児として届出で今日にいたつた。

妊婦はホルモン服用後も男性化等の事実はみられなかつたという。

現症：身長 60cm, 体重 6.9kg, よく發育した乳児で専ら母乳栄養であるという。頭部、胸部、腹部、四肢に異常を認めず。

外陰部は陰核に概当する部位が陰茎様となり、大きさは 2.0×0.8 cm. 可動性はない。その腹側根部に径約

1cm の管腔の開口があるが、陰に該当する。尿道はこの管腔内に開口するが、外尿道口部は確認し得なかつた。外陰唇はよく發育しているが陰唇内に睪丸は触知し得ず。恥毛もない。(第1, 2図)

検査成績:

管腔レ線像: 陰茎様突起根部の管腔内に造影剤を注入, Sinus urogenitalis の形成を認めた。(第3図)

静脈性腎盂撮影: 両側腎の正常像を得た。

直腸診: 子宮様の一塊を触知。

性クロマチン: 頬粘膜に於て 32%。

手根骨レ線像: 化骨は2ヶ,

尿中 17KS 排泄値: 1.2mg/day

以上の所見より非副腎性女性仮性半陰陽と診断し、放置して経過を観察することとした。

患児は2ヶ月を過ぎる現在健康で男性化は進行せず、むしろ陰茎様突起は縮小した感がある。

症例2. 生後8ヶ月, 初診昭和34年5月14日

主訴: 外陰部畸型(女児として届出)

家族歴: 両親に血縁関係はない。又同族に畸型児はいない。

現病歴: 母は2回妊娠, 第1回目は人工流産, 第2回目は約3年前で流産様症状あり, EP ホルモンを服用したが無効で流産をしたという。患児は3回目の妊娠により出生したものである。

母は避妊の目的で EP ホルモンを長期服用, 今回の妊娠も気付かず1日3錠服用をつづけ妊娠3ヶ月まで持続した。このとき腹部腫瘤に気づき, 某医にて妊娠4ヶ月初めと診断され, EPホルモンの服用を中止した。以後の妊娠は正常であり, 満期分娩であつた。生下時患児は860匁, その後は人工栄養にて發育は正常であつたが外陰部異常のため当科外来を受診した。尚 EP ホルモン服用中も母体には男性化等の副作用は認められなかつたという。

現症: 發育良好の乳児で頭部, 胸部, 腹部, 四肢に異常を認めず。

外陰部は症例1と同様, 陰核が陰茎様に肥大し, 大きさは $1.8 \times 0.8\text{cm}$ 。可動性はない。その腹側根部に巾約1.5cmの陰前庭に相当する部があり, 尿道は陰内に開口するも外尿道口は確認し得なかつた。然し No. 3 ネラトン をこの陰内に挿入すると膀胱に入ることをつしめた。

外陰唇はよく發育しているが陰唇内に睪丸は触知し得ず, 恥毛もない。(第4図)

検査成績:

陰レ線像: 乳児陰の存在を見た。(第5図)

膀胱レ線像: 上述の如き操作で膀胱内に挿入したネラトンより造影剤を注入して, 正常膀胱像を得た。(第6図)

直腸診: 子宮様の一塊を触知。

性クロマチン: 頬粘膜に於て22%。

手根骨レ線像: 化骨は1ヶ。

以上の所見より女性仮性半陰陽と診断し, 更に尿中 17KS 排泄量の測定を行つた。患児の正確な1日排泄量を求めることは失敗したが, その増量のないことは推測し得たので放置して経過を観察した。

11ヶ月後(患児は1年7ヶ月)の所見。

栄養状態やや不良で, 身長 73.5cm。体重 7.5kg。

外陰部は陰核やや縮小し, $1.5 \times 1.0\text{cm}$ 。前回同様に可動性はない。前回と略々同大の陰開口があり, やはり膀胱までネラトン挿入可能であつた。外陰唇, 鼠蹊部に睪丸を触れない。又恥毛, 腋毛は認めない。(第7図)

今回尿中17KS排泄量を測定し得た結果, 0.6mg/dayであつた。

患児は栄養指導を行い, 更に経過観察の予定である。

症例3. 生後1ヶ月, 初診昭和34年8月31日

主訴: 外陰部畸型(女児として届出)

家族歴: 両親に血縁関係なく, 又同族に畸型児はいない。

現病歴: 母は妊娠の既往はなく, 患児は初回の妊娠によるものである。

妊娠2ヶ月目に流産様の症状あり, プロゲステロン・デボ剤を10日に1度, 同時にプロゲステロンを10mg 週4回注射を4ヶ月末まで続行した。

妊娠5ヶ月目より流産防止の目的でノアルテン(1錠は $17\alpha\text{-ethynyl-19 nortestosterone } 5\text{mg}$ 含有) 1日2錠服用を8ヶ月末まで継続した。8ヶ月末に患児を分娩し, 女児として届出た。生下時体重2.01kg。既にこのとき外陰部の異常に気付いたので1ヶ月後当科外来を訪れた。尚母親に詳細な問診を行つた結果, ノアルテン服用後1~2ヶ月後声が沈み, 鼻尖部が赤くなり, 且つ全身が多毛になつたが副作用と考えずに放置したという。分娩後, 声は間もなく回復したが, 多毛の状態は未だに不変であるという。

現症: 患児は未熟児管理中のもので, 未だ新生児黄疸が全身に著明に認められた。

外陰部は陰核の部位に陰茎様の隆起が存在し, 大きさは $1.6 \times 0.7\text{cm}$ で可動性はない。その腹側根部に尿道口及び陰前庭が略々正常様に認められる。外陰唇の發育は余り良好ならず, 又陰唇内に睪丸は触知しな

い。恥毛も存在しない。(第8図)

検査成績:

性クロマチン: 頬粘膜に於て23%

患児は未熟児のため詳細な諸検査は後日に譲つたが、以上の所見より非副腎性女性仮性半陰陽を疑つた。8ヶ月を経過せる現在、男性化は進行せず、むしろ陰莖様突起は陰核様に縮小し正常に近い外観を呈するにいたつている。母親の多毛も四肢は減少した感があるが、未だ胸部、背部は不変のままである。

Ⅲ 考 考

半陰陽の研究は既に前世紀に始まり、Klebs は1873年にその分類法を提唱している。然し1949年に始まる Barr 一派の性クロマチンの研究はこの分野に飛躍的な発展を与え、現在体細胞の性クロマチンの問題を加味した新分類、鑑別法が紹介されている。我々の症例の如きは、真性半陰陽はさておき、女性仮性半陰陽、副腎性器症候群(又は副腎性男性化症)の何れかを識別する必要がある。女性仮性半陰陽は Phallus の肥大、陰唇陰囊癒合を伴うことより外陰部の男性化を呈するが、性腺は両側とも卵巢であり、又 Müller 氏管より形成された子宮、卵管を有し、体細胞の性クロマチンは女性型である。副腎性器症候群も上記の如き症状を呈するが、先天性に副腎皮質ホルモンの生産異常により、外陰部の男性化を招くものである。

女性仮性半陰陽の診断として、外陰部の男性化、子宮卵管の存在、性クロマチンの女性型、性腺は卵巢という諸点に注目すれば良く、副腎性器症候群とは尿中 17KS 及びプレグナネトリオール排泄量の増加をみない点より鑑別し得るものである。我々の症例は第3例の検索が不十分ではあるが何れもこの女性仮性半陰陽と診断される。

女性仮性半陰陽は半陰陽全体からみて多いものでなく、Wilkins et al. の半陰陽 368 例中 9 例であり、Gross and Meeker は 75 例中 9 例と称している。之を(Ⅰ)尿路並びに肛門の各種畸型を伴う場合と、(Ⅱ)他に奇型を伴わない場合の二群に分類されるが、児玉によればⅠ群は文献上に僅か 17 例を見るのみと述べている。

近年 Wilkins et al. により他に畸型を合併

しない多数の女性仮性半陰陽の報告がなされ、大部分は妊娠中母体にホルモン療法を施行されたものであることが諸学者の注目をあび、その分類、その他に就き検討が加えられた。その概要を述べれば、

(a) 母体に何等のホルモン療法を行わないもの、及び内分泌異常をみないとき、斯様な症例は児玉の集計によると自験例を含めて 13 例の報告があるという。この発生機序は未だ不明であり、当然非ホルモン性の形成異常が推測されるが、又極めて軽度の副腎機能異常に基く男性化という可能性も全くは否定出来ないであろう。

(b) 妊婦に卵巢男性化細胞腫が存在したものの。

(c) 妊娠中に男性ホルモン療法の施行。

何れも稀有のものであるが、(b)については児玉は 2 例、(c)については児玉の集計した 7 例、Moncrieff の 2 例がある。之等症例は小数とはいえ、外陰部異常の発生機序解明の資料として大きな役割を果たすものであり、妊娠中男性ホルモン投与による雌児外陰部異常は各種動物実験に於ても確認されているが、他方大量の男性ホルモンの投与を受けても尚健康女児を得たという Vandekerckhove の報告もあり、男性ホルモン投与は必ずしも外陰部異常を生ずるものではなく、個体差、その他種々の条件により左右されるものであろう。

(d) 妊娠中の黄体ホルモン療法

Wilkins et al. はこの範疇に入るものとして、Gross and Meeker の 1 例と自験例 18 例をあげ、その後 Grumbach et al. の 18 例、Moncrieff の 1 例がある。本邦では落合の 2 例(第33回日本内分泌学会総会に於ては 10 例を紹介)、市川・熊本・浅野 2 例、西村 1 例が発表されている。(第1表)

本群の特徴は、男性化が非進行性であり、又病変の程度が副腎性器症候群より軽く、更に後者では陰核の増大は陰唇陰囊癒合の程度に比し著しくないが、前者では逆となり、陰核の増大が著明であるという。確実な鑑別には(1)性クロマチン、(2)17KS 排泄量、(3)腔又は泌尿生殖洞の内視鏡的及びレ線学的確認、(4)性腺の生検、試験開腹等の諸検査を必要とするが、(1)(2)(3)の

676

例症陽陰半性飯性女一藤遠・山片・崎島・瀬百

Gross & Meeker 1955	生下時	+	+	?	妊娠全期	?					Wilkins et al. より引用
落 合	9日				6週～分娩			Ethinylestradiol	0.8		プレグナネトリオール 0.9mg/日
1959	46日				3ヶ月～ 分娩			Ethinylestradiol	0.3		プレグナネトリオール 0.5mg/日
Mon-crieff 1958	9日	+	++	60	6～38週	13.9		Ethinylestradiol		(-)	
Grumbach et al. 1959	3年	2.9×1.0	++	200	2～22週	29.4		Stilbestrol	1.5	(-)	プレグナネトリオール <0.2mg/日
	5年	3.0×0.8	+	30	6～32週	5.7			2.2	痤瘡顔毛増加	プレグナネトリオール <0.2mg/日
	4年	3.4×1.2	++	200～75	4～36週	16.3		Stilbestrol	1.8	声が沈む	プレグナネトリオール <0.2mg/日
	生下時	++	+++	30	11～15週	1.05				(-)	
	8年	3.7×1.8	++	?	7～38週				3.3	(-)	プレグナネトリオール <0.2mg/日
	10ヶ月	+	++	100～50	4～36週	12.3			0.5	(-)	
	5年	++	0	50	8～12週	1.75			0.8	(-)	
	新生児	1.5	0	45	16～28週	4.1			0.5	(-)	
市川・熊本・浅野 1960					2ヶ月～ 5ヶ月半	5.7		Ethinylestradiol	0.63	(-)	
西 村 1960	13日				初期～分娩			Ethinylestradiol			
百瀬・島崎・片山・遠藤 1960	3ヶ月	2.0×0.8	++	30～70	3ヶ月～ 分娩	9.8	Progesterone?	Ethinylestradiol	1.2	(-)	* 17KS 一生後1年7ヶ月の値
	8ヶ月	1.8×0.8	+	30	0～3ヶ月	2.7		Ethinylestradiol	0.6	(-)	

2. 19-Norethynyltestosterone 使用例

Grumbach et al. 1959	4日	2.0×1.0	+	15～5	10～36週	2.3			0.2	(-)	プレグナネトリオール <0.2mg/日
	4ヶ月	1.8×0.7	+++	40～20	7～27週	3.2			0.8	(-)	” ”
	生下時	2.1×0.7	+++	15～5	8～29週	1.5		Stilbestrol	0.9	(-)	” ”
	生下時	++	+++	10～15	7～29週	2.2		Stilbestrol		声が沈む 顔毛増加	

百瀬・島崎・片山・遠藤 1960	6日	1.8×0.8	++	15	7~24週	1.9	Delalutin 250~500mg/週 Proluton 100mg×8	Premarin	0.9	(-)	座瘡，顔毛増加 声が沈む 軽度の陰核増大 プレグナネトリオール 0.2mg/日 " "
	13日	1.4×0.8	+++	15~40	5~35週	7.2				声が沈む 顔毛増加	
	9週	1.8×0.6	+	40~20	6~28週	5.2				(-)	
	2日	1.9×0.8	0	10	15~31週	1.2			0.3	座瘡，顔毛増加 声が沈む	
	5ヶ月	2.5×1.3	0	10	19~28週	0.7		Stilbestrol	0.5	(-)	
市川・熊本・浅野 1960	1ヶ月	1.6×0.7	±	10	5ヶ月~分娩	1.2	Progesterone-depot Progesterone			声が沈む 鼻尖赤くなる 全身多毛	

3. 19-Normethyltestosterone 使用例

市川・熊本・浅野 1960					1.5~4ヶ月		170H-Progest. Progesterone		0.61		
------------------	--	--	--	--	---------	--	-------------------------------	--	------	--	--

4. Enovid 使用例 (Enovid 10mg は 9.85mg ethynyl-170H-estrenone 及び 0.15mg ethynylestradiol 含有)

Grumbach et al. 1959	5週	1.8×0.8	++	10	6~38週	2.3			0.2	座瘡，顔毛増加 声が沈む	プレグナネトリオール <0.2mg/日
-------------------------	----	---------	----	----	-------	-----	--	--	-----	-----------------	------------------------

5. Progesterone 単独使用例 註1.

Wilkins et al. 1958	19ヶ月	1.8×0.5	±	100mg筋注 1回/2日	9~11週	600	(-)	Stilbestrol	0.4~1.2	(-)	Foxworthy 症例
	34ヶ月	2.2×0.8	0	?	?		(-)	Stilbestrol	0.7~1.2	(-)	
		+	+++	25mg/日 筋注	4~7週	525	(-)	Methyltestosterone Premarin	正 常	(-)	

註1. Progesterone と他の経口的黄体ホルモン併用例は1—4までに掲示す。

検索により、副腎性器症候群との鑑別は可能であり、更に真性半陰陽を否定するには当然(4)の性腺の生検、試験開腹を必要とするが、Wilkins et al. は彼等の経験及び真性半陰陽の稀有性から、陰唇陰囊癒合が軽く、陰核の増大が著明であり、然も母が経口的に黄体ホルモンを大量に内服した症例には特に試験開腹を必要としないと述べている。

我々の3症例も、その臨床症状及び諸検査成績より、敢て性腺の生検は施行しなかつたが、女性仮性半陰陽（経口的黄体ホルモン投与による？）の診断を下したものである。

本症の成因に関して、諸家は経口的黄体ホルモンの体内に於ける男性ホルモン様作用に帰せしめている。この作用については、Wilkins et al. も詳述している如く、動物実験に於ても之を認め、更に実験方法の相異によつては、その作用強度に差異がおこる事を認めている。

即ち経口的にこのホルモンの投与を受けた際、男性ホルモン様作用は実験的推測の範囲を越えて出現する可能性もあり得るであろう

女児の外尿道口及び膣口の完成する胎生20週以前に該ホルモンの投与を受ければ畸型は著明となるが、その後にもホルモン投与により畸型は発生し得るものといわれ、我々の第3例は之に概当するものであろう。斯様な畸型成立防止に女性ホルモンを併用するも、その不可能なる事がいわれており、我々の第1、2例の如き ethynylestradiol 併用例に於ても之を尙うことが出来る。

Progesterone 投与により同様な症状発現をみた3例を Wilkins et al. が報告し、本ホルモンも或る条件の下に於ては男性ホルモン様作用を呈することを説明し得ると述べている。又最近 Bongiovanni et al. は Diethylstilbestrol 使用後に発生した女性仮性半陰陽例を報告しているが、その理由は全く不明である。

次に経口的に黄体ホルモンの投与を受けた際出現する男性化の頻度に就ては、Grumbach et al. が Ethynyltestosterone は流産治療に数年間使用されて来たが畸型の出現する頻度が非常に低いのに反し、19-Nortestosterone は最

近の使用に拘らずその頻度の高いことに注目し、後者は男性化を生ずる危険性が大であると述べている。又彼等の症例は 17 α -ethynyl-19-Nortestosterone のみであるが、17 α -methyl-に於てもその発現をみるという。本邦では市川等が斯様な症例を報告している。

何れにしても之等ホルモン投与に基くと推測される畸型の発現頻度は低いもので、その発症に関しては当然一定の条件を考慮する事は当然の事であり、Wilkins et al. は母又は胎児に Steroid 代謝に異常があるか、又は胎盤通過性の異常により、該ホルモンが胎児の循環系に多量に入ることを臆測したが、Grumbach et al. はむしろ投与ホルモンの男性化作用のみに帰し、此際男性ホルモン様作用に対する個体差があるとはいえ、その直接作用により用量に比例して畸型発生をみるとした。

我々が文献上集め得た症例に自験3例を加え、ホルモン投与量、投与期間等の判明せるものにつき検討すると、（第1表参考）

(1) Ethynyltestosterone 使用例

症例を使用総量15gを境界として2分すると、15g以上のもの5例、以下のもの14例であり、前者は4例が陰唇陰囊癒合が中等度以上であるに対し、後者では4例のみが中等度以上であり、両者間に明白な差異がある様である。陰核肥大は両者間に特別な差異を認めず、母体の男仕化も両者間の差異を認め難い。

(2) 19-Norethynyltestosterone 使用例

使用総量1.5gを以て2分すると、1.5g以上の7例は全例陰唇陰囊癒合中等度以上であり、1.5g以下3例は全例癒合は軽度であつた。

Ethynyltestosterone と 19 Norethynyltestosterone との黄体ホルモン作用は、後者が約20倍強力とされているが、その男性ホルモン様作用に就ての詳細は不明である。然し乍ら之等の症例からみると、19 Nor- の1.5gは Ethynyltestosterone の15g以上の男性ホルモン様作用がある事が推測され、Grumbach et al. の述べるが如く或程度以上の量を使用すると女胎児の外陰部が男性化を起す危険が大であると推測される。又母体に対する副作用も当然使用

量に比例するという可能性がある。然し陰核の増大は之等ホルモンの使用量と無関係の様に思われる。

斯様な症例の処置に関しては未だ一定の結論はない。本症が非進行性のものであり、短期間の観察ではあるが、我々の症例は無処置のままで放置し、病変が非進行性であり、陰核はむしろ縮小した感があるのをみた。よつて我々は本症で特に陰核の増大のみ著しい症例では一定期間の経過観察を行い、必要あれば学令期前に畸型に対する整形的治療を加う可きものとする。

IV 結 語

1. 経口的黄体ホルモン剤服用により誘発されたと推測した女性仮性半陰陽の3例を報告した。

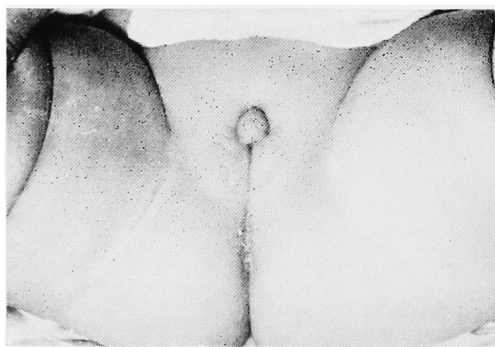
2. 本症の診断、治療及び病因につき若干の考按を加えた。

3. 本症は Grumbach et al. の如くホルモンの直接作用であり、畸型は Ethynyltestosterone より 19 Nortestosterone に発生し易いと思われる。

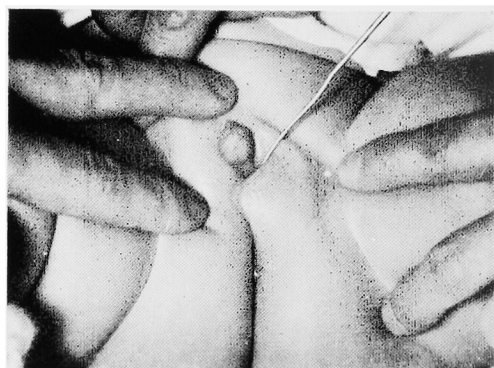
(校閲下された竹内教授に感謝す)

文 献

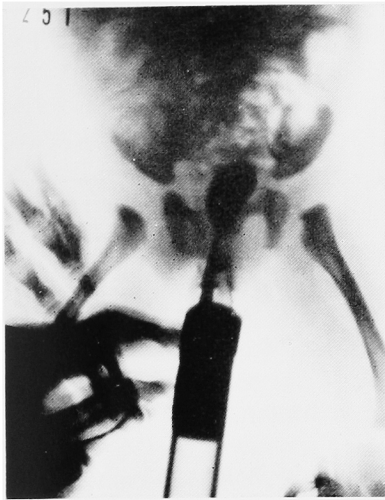
- 1) Bongiovanni, A. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19 1004, 1959.
- 2) Grumbach, M. M. and Barr, M. L. : Recent Progr. Hormone Research., 14 : 255, 1958.
- 3) Grumbach, M. M. et al. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 19 1369, 1959.
- 4) Gross, R. E. and Meeker, I. A. : Pediatrics., 16 303, 1955.
- 5) 市川・他・日泌尿会誌, 51 : 430, 昭35.
- 6) 児玉 : 泌紀要, 5 : 514, 昭34.
- 7) Moncrieff, A. Lancet ii, 267, 1958.
- 8) 西村 : 日泌尿会誌, 51 : 430, 昭35.
- 9) 落合 : 日本の医学の1959年 I, P. 836, 第15回日本医学学会総会学術集会記録, 昭34.
- 10) 落合 : 臨牀皮泌, 11 : 1259, 昭32.
- 11) 落合 : 第33回日本内分泌学会総会発表(昭35).
- 12) Vandekerckhove, D. : Ann. d'endocrinol. (Paris) 15 : 513, 1954 (Quoted by Grumbach et al.).
- 13) Wilkins, L. et al. : Pediatrics., 16 : 287, 1955.
- 14) Wilkins, L. et al. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., 18 : 559, 1958.



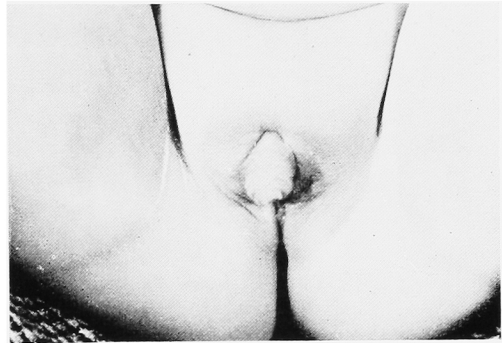
第1図 症例1. 外陰部



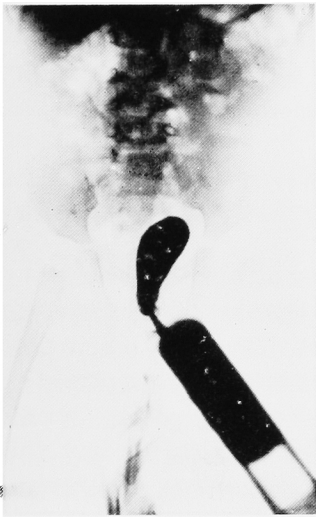
第2図 症例1. Sonde は泌尿生殖洞開口を示す



第3図 症例1. 膣レ線像



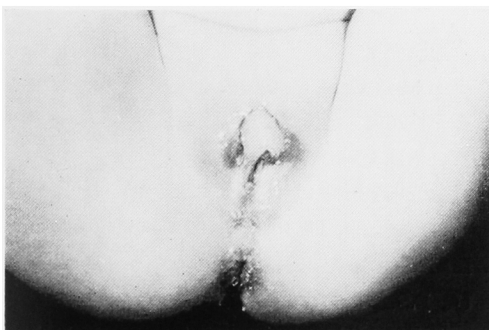
第4図 症例2 外陰部



第5図 症例2 膣レ線像



第6図 症例2 膀胱レ線像



第7図 症例2 第4図より11ヶ月後の外陰部



第8図 症例3 外陰部